

MODULARIO  
LOA - 104

REC'D 18 NOV 2003

WIPO PCT



PCT/EP 03 / 08698

Mod. C.E. - 1-4-7

Rec'd PCT/PTO 07 FEB 2005

XX4

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

N. MI2002 A 001861



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

11 FEB. 2003

Ro  
9

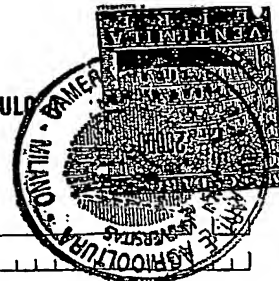
IL DIRIGENTE

*Elena Marinelli*  
Sig.ra E. MARINELLI

BEST AVAILABLE COPY

**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA**  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

## MODULE

[illegible]

cognome nome \_\_\_\_\_ cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza \_\_\_\_\_  
via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

via ARIOSTO n. 21 città BRESSO cap 20091 (prov) MI

PROCEDIMENTO DI SINTESI DI NITROSSIALCHILESTERI DI ACIDI CARBOSSILICI, INTERMEDI IMPIEGABILI IN DETTO PROCEDIMENTO E LORO PREPARAZIONE

создате поле

INVENTORI DESCRIZIONE	Cognome nome
1) Piero Del Soldato	3) Benedini Francesca
2) Giancarlo Santus	4)

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
			__/__/____	<input type="checkbox"/>
			__/__/____	<input type="checkbox"/>

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Doc. 1) ☒ ☐ PROV n. pag. 42 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....

Doc. 2) ☐ ☐ PROV n. tav. ☐ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

Doc. 3) ☐ ☐ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....

Doc. 4) ☐ ☐ RIS designazione inventore .....

Doc. 5) ☐ ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....

Doc. 6) ☐ ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione .....

Doc. 7) ☐ ☐ nominativo completo del richiedente .....

**FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)**

**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO**

MI2002A 001861

NUMERO DI DOMANDA

**DUEMILADUE**

L'anno \_\_\_\_\_, il giorno \_\_\_\_\_

Il/la richiedente/i sopra indicato/i ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 02 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

**I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**



## L'UFFICIALE ROGANTE

R. SCOGGIO (1)

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 000001

REG. A

DATA DI DEPOSITO

08/08/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

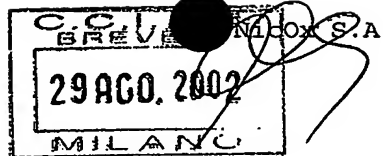
PROCEDIMENTO DI SINTESI DI NITROSSIALCHILESTERI DI ACIDI  
CARBOSSILICI, INTERMEDI IMPIEGABILI IN DETTO  
PROCEDIMENTO E LORO PREPARAZIONE

L. RIASSUNTO

VENGONO DESCRITTI PROCEDIMENTI MIGLIORATI PER LA SINTESI  
DI NITROSSIALCHILESTERI DI ACIDI FARMACOLOGICAMENTE  
ATTIVI, INTERMEDI IMPIEGABILI IN DETTO PROCEDIMENTO E  
LA LORO PREPARAZIONE.

M. DISEGNO





DESCRIZIONE

annessa a domanda di brevetto per invenzione  
industriale avente per titolo: **MI 2002 A 001861**

"PROCEDIMENTO DI SINTESI DI NITROSSIALCHILESTERI DI  
ACIDI CARBOSSILICI, INTERMEDI IMPIEGABILI IN DETTO  
PROCEDIMENTO E LORO PREPARAZIONE"

a nome NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede  
in Gaia II, 2455 Route des Dolines B.P. 313, 06906  
Sophia Antipolis Cedex, Francia.

\*\*\*\*\*

La presente invenzione ha per oggetto  
procedimenti di sintesi di nitrossialchilesteri di  
acidi carbossilici, intermedi impiegabili in detti  
procedimenti e la loro preparazione.

Molti nitrossialchilesteri di acidi carbossilici  
sono prodotti farmacologicamente attivi. Ad esempio  
derivati di 1,4-diidropiridine aventi gruppi  
nitrossialchilici hanno dimostrato di essere attivi  
come calcio-antagonisti a somiglianza della  
nifedipina e nicardipina (J. Chem. Soc. Perkin Trans  
I, 525 (1993)). Inoltre i nitrossialchilbromuri  
vengono utilizzati per ottenere nitrossialchil-  
apovincaminati per esterificazione dell'acido  
apovincaminico (J. Med. Chem., 1993, 36, 815-819).

Dalla letteratura sono noti diversi metodi per sintetizzare nitrossialchilesteri. Così il gruppo nitrossi può essere ad esempio introdotto per sostituzione nucleofila di un gruppo uscente già presente sulla catena alchilica dell'estere alchilico precursore. In particolare, il 4-nitrossibutilestere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico è stato sintetizzato per reazione con nitrato d'argento del 2-(6-metossi-2-naftil)propionato di 4-clorobutile (WO 95/09831), mentre il 4-nitrossibutilestere dell'acido 2-(benzoilfenil)propionico (chetoprofene) è stato preparato facendo reagire il sale sodico dell'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico con 1,4-dibromobutano a dare il corrispondente bromobutilestere, che viene poi trattato con nitrato d'argento a dare il nitrossiderivato desiderato. Entrambe le procedure hanno lo svantaggio che durante l'introduzione del gruppo nitrossi si ha la formazione di impurezze di difficile rimozione, quali ad esempio sali di argento (AgCl, AgBr) e argento metallico, la qual cosa va a scapito dell'impiego dei prodotti finali in campo terapeutico, dove ai prodotti si richiede una elevatissima purezza.

Un altro metodo di sintesi noto di nitrossialchilesteri prevede l'introduzione del

gruppo nitrossialchilico per reazione dell'acido carbossilico o di un suo derivato (sale, alogenuro) con un alcol nitrossialchilico o con un nitrossialchilbromuro. Ad esempio il 4-nitrossibutilestere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)propanoico viene ottenuto trattando il cloruro dell'acido con 4-nitrossibutan-1-olo in cloruro di metilene ed in presenza di carbonato potassico (WO 01/10814). Anche questa procedura presenta l'inconveniente della formazione di sottoprodotti, in quanto è molto difficile ottenere alcoli nitrossialchilici e nitrossialchilalogenuri in forma pura, inoltre ad esempio il 4-nitrossibutan-1-olo è stabile solo in soluzione e non può essere isolato come prodotto puro.

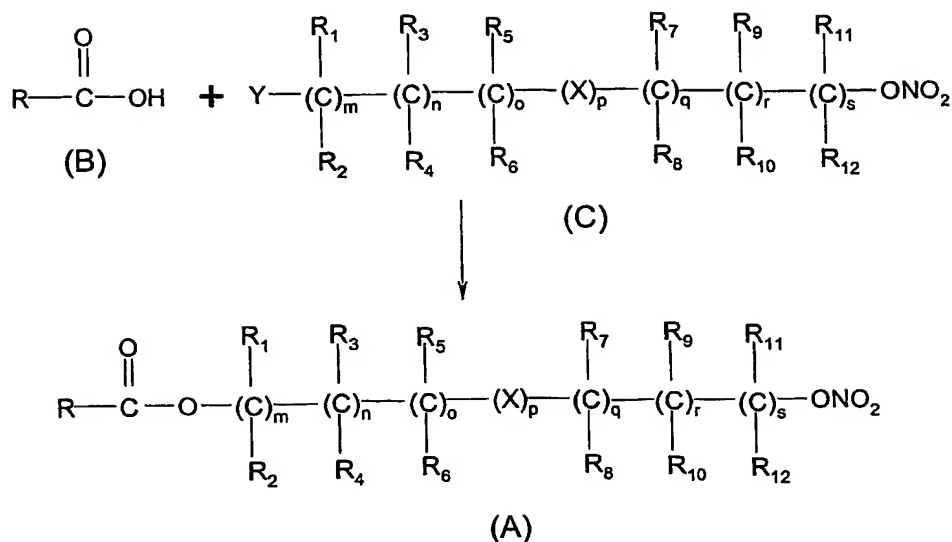
Era ora scopo della presente invenzione trovare un nuovo metodo di sintesi di nitrossialchilesteri di acidi carbossilici che non avesse gli svantaggi menzionati e nel quale le impurezze ed i sottoprodotti fossero presenti in quantità essenzialmente trascurabile.

E' stato ora trovato che lo scopo prefisso ha potuto essere sorprendentemente raggiunto facendo reagire un acido carbossilico di formula  $\text{RCOOH}$ , (B) nello schema 1, dove R è il residuo di un composto

farmacologicamente attivo oppure il radicale dell'acido ferulico di formula XXXII, libero o a sua volta sostituito con un raggruppamento  $R' = R(CO)-$  in cui  $R$  è il residuo di un composto farmacologicamente attivo, con un nitrossiderivato della formula (C) definita in seguito a dare i prodotti di formula (A) (schema 1), oppure facendo reagire un composto di formula  $R-COONO_2$  (B1) preparato a parte o generato "in situ", dove  $R$  è come definito sopra, con un etere ciclico della formula (CI) definita in seguito, a dare i prodotti di formula (AI) secondo lo schema 2. Sono stati inoltre trovati nuovi metodi per la preparazione di nitrossiderivati da impiegare come intermedi nel procedimento dell'invenzione, in cui detti intermedi vengono ottenuti per reazione di un composto  $Y-NO_2$ , definito in seguito, ed un etere ciclico di formula (CI) oppure per reazione di composti di formule (D), (E) o (F,) definite in seguito, con appropriati agenti funzionalizzanti.

Costituisce quindi un oggetto della presente invenzione un metodo per la preparazione di nitroossiesteri di formula (A) ottenuti per reazione di un acido carbossilico di formula  $RCOOH$  (B) con un nitrossiderivato della formula (C) secondo lo schema 1 qui di seguito riportato:





Schema 1

in cui:

- nelle formule (A) e (B), R è il radicale di un composto farmacologicamente attivo come definito in seguito o il residuo dell'acido ferulico definito nella formula (XXXII);

- nelle formule (C) e (A):

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, uguali o diversi tra loro, sono scelti indipendentemente tra idrogeno, alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferibilmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, eventualmente sostituito con arile;

m, n, o, q, r ed s sono numeri interi compresi tra 0 e 6;

p è 0 oppure 1;

X è O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub> oppure PR<sub>13</sub>, dove R<sub>13</sub> è idrogeno, alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,



oppure X è scelto tra:

- cicloalchilene saturo o insaturo contenente da 3 a 6 atomi di carbonio in cui uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti con uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno o zolfo, eventualmente sostituito con uno o più gruppi alchilici  $C_1-C_4$  lineari o ramificati;
- arilene, eventualmente sostituito con alogeni, uno o più gruppi alchilici  $C_1-C_4$  lineari o ramificati, oppure un perfluoroalchile lineare o ramificato, preferibilmente  $CF_3$ ;
- eteroarile scelto ad esempio dal gruppo comprendente piridina, pirazina, piperidina, piperazina, pirrolo, tiofene e furano;

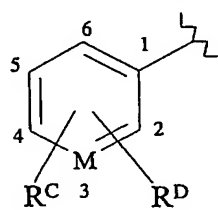
Y è scelto tra  $-BF_4$ ,  $-SbF_6$ ,  $FSO_3-$ ,  $R_A SO_3-$  in cui  $R_A$  è alchile lineare o ramificato  $C_1-C_6$ , eventualmente sostituito con uno più atomi di alogeno, di preferenza fluoro, preferibilmente  $R_A SO_3-$  è scelto tra  $CF_3 SO_3-$ ,  $C_2F_5 SO_3-$ ,  $C_3F_7 SO_3-$  e  $C_4F_9 SO_3-$ , oppure  $R_A$  è arile, ad esempio  $p-CH_3 C_6 H_4-$ , oppure Y è scelto tra:

- $R_B COO-$  in cui  $R_B$  è alchile lineare o ramificato  $C_1-C_6$ , arile, di preferenza fenile o

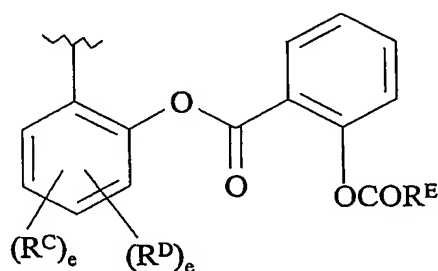
naftile, eventualmente sostituito con uno o più alogeni o gruppi  $\text{NO}_2$ , eteroarile con 4-10 atomi di carbonio e contenente uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno, zolfo o fosforo;

- arilossi, dove l'arile è di preferenza sostituito con uno o più alogeni o gruppi  $\text{NO}_2$ , o eteroarilossi come definito sopra;

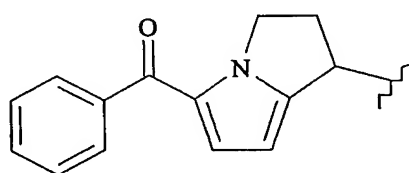
R nelle formule (A) e (B) è scelto tra:



(I)



(II)



(III)

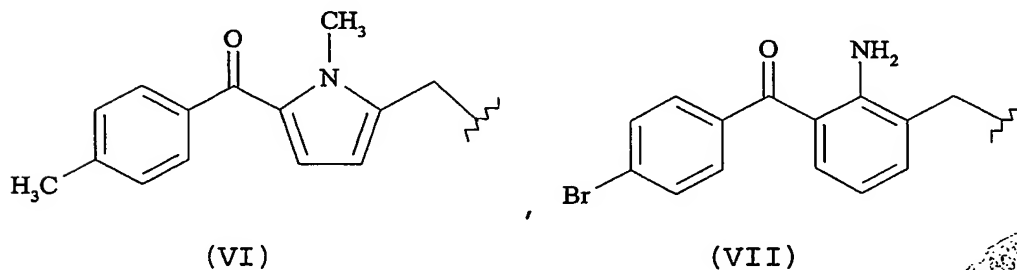
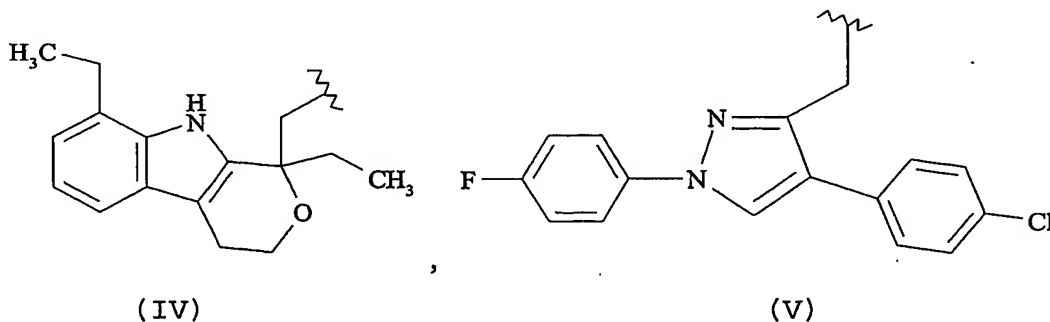
in cui M è carbonio o azoto;

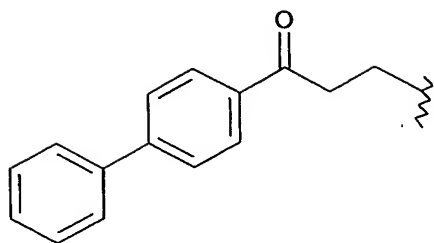
$\text{R}^C$  è scelto tra: H, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^E\text{CONH-}$ ,  $\text{R}^E\text{COO-}$ , il residuo di un eterociclico a 5 o 6 elementi che può essere aromatico, saturo o insaturo, contenente uno o più eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, o zolfo, e fenilammino ( $\text{PhNH-}$ ), dove l'anello aromatico può essere sostituito con uno o più sostituenti scelti

dal gruppo comprendente alogeno, preferibilmente cloro o fluoro, alchile  $C_1-C_4$  lineare o ramificato, per esempio metile, un perfluoroalchile lineare o quando possibile ramificato, per esempio trifluorometile;

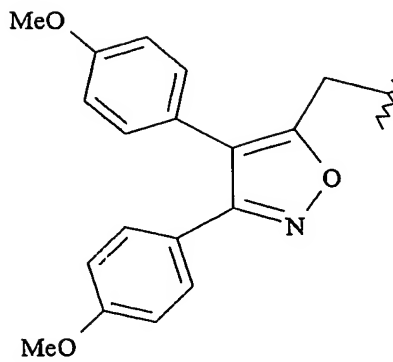
$R^E$  è scelto dal gruppo comprendente alchile  $C_1-C_5$  lineare o ramificato, fenile sostituito con  $OCOR^F$ , dove  $R^F$  è scelto dal gruppo comprendente metile, etile o alchile  $C_3-C_6$  lineare o ramificato o fenile;

$R^D$  è scelto tra: H, OH, alogeno,  $-NH_2$ , alcossile lineare o ramificato  $C_1-C_6$ , perfluoroalchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio, per esempio  $-CF_3$ , mono o di- $(C_1-C_6)$ alchilammino; con la clausola che  $R^C$  e  $R^D$  non siano simultaneamente H;

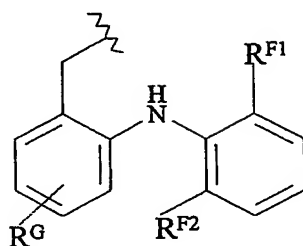




(VIII)

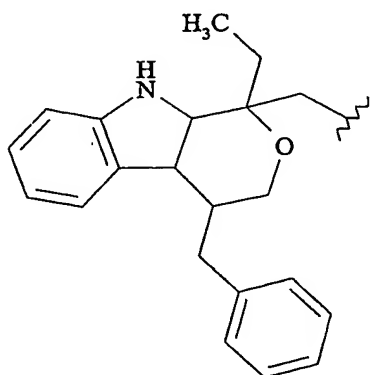


(IX)

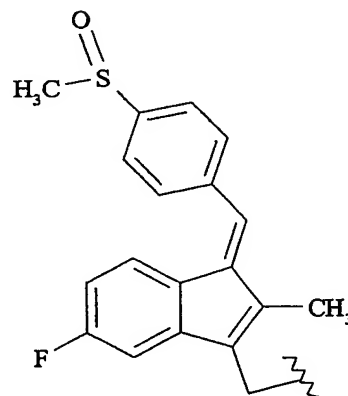


(X)

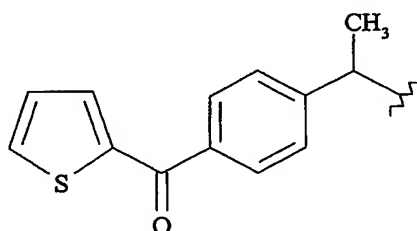
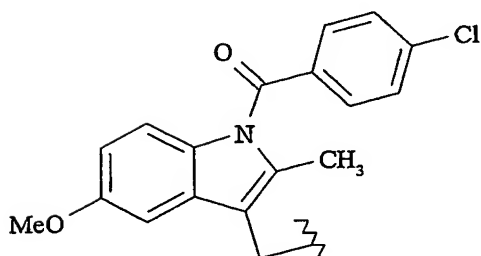
in cui  $R^{F1}$  e  $R^{F2}$  sono alogeno scelto tra cloro, fluoro o bromo,  $R^G$  è idrogeno, alchile  $C_1-C_6$  lineare o ramificato, preferibilmente metile;



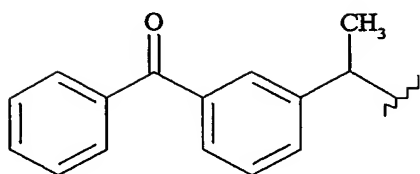
(XI)



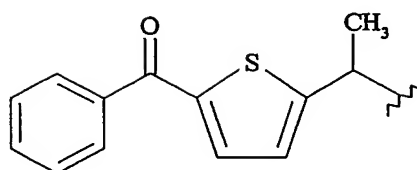
(XII)



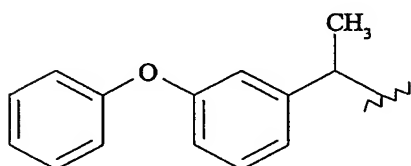
(XIII)



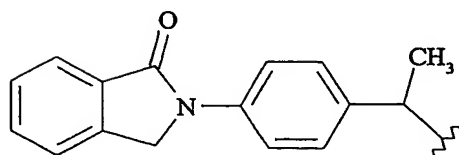
(XIV)



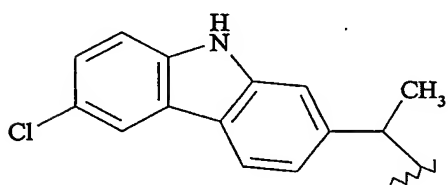
(XV)



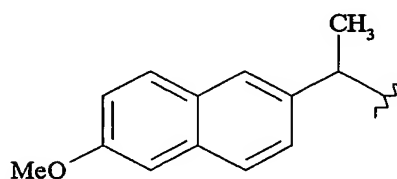
(XVI)



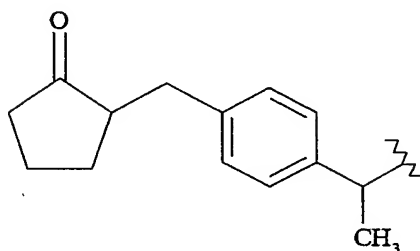
(XVII)



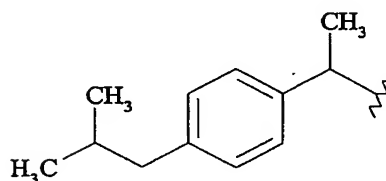
(XVIII)



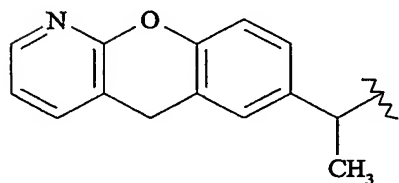
(XIX)



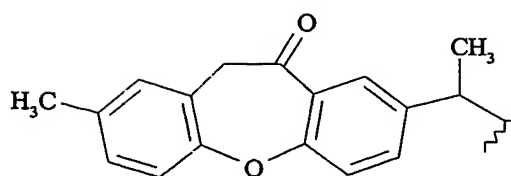
(XX)



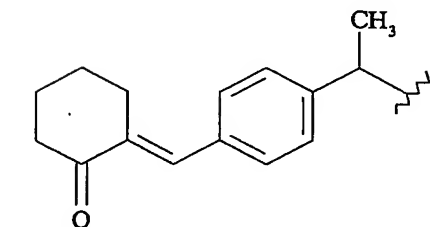
(XXI)



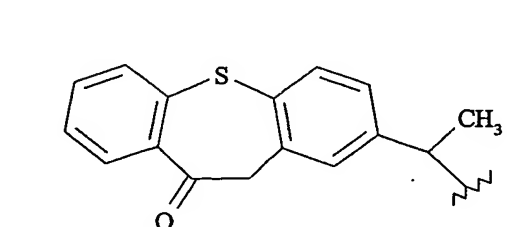
(XXII)



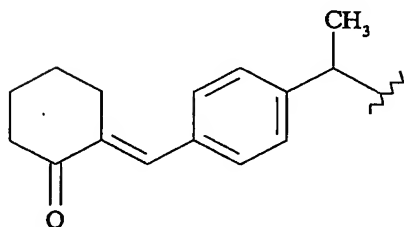
(XXIII)



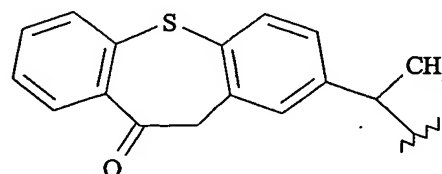
(XXIV)

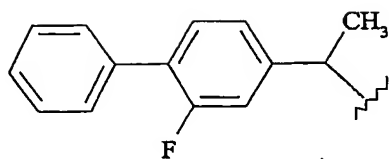


(XXV)

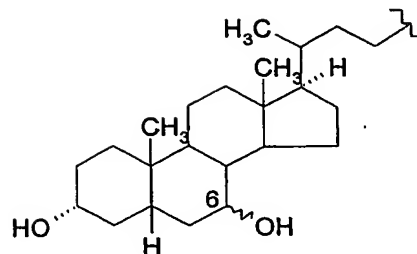


(XXVI)



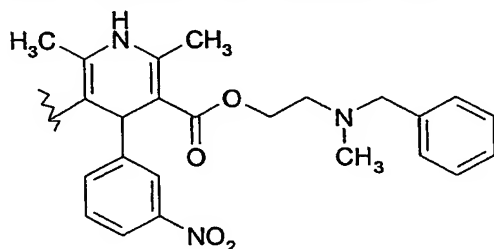


(XXVII)

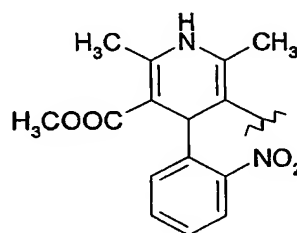


(XXVIII)

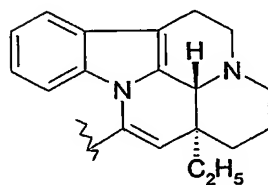
in cui nella formula (XXVIII) il legame in posizione 6 può essere in posizione  $\alpha$  oppure  $\beta$ ;



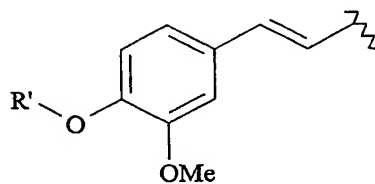
(XXIX)



(XXX)



(XXXI)



(XXXII)

in cui  $R'$ , in formula (XXXII) è scelto tra H oppure  $R(CO)-$  in cui R è scelto tra i radicali rappresentati dalle formule (I)-(XXXI);

Quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = R^E COO-$  è in posizione 2, in cui  $R^E$  è  $CH_3$  e  $R^D = H$ , il composto è noto come acido acetilsalicilico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = NH_2$  in

posizione 5,  $R^D = OH$  in posizione 2, il composto è noto come mesalamina;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2 dove Ph- è il residuo 3-trifluorometilbenzene,  $R^D = H$ , il composto è noto come acido flufenamico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2, dove Ph è il residuo 2,6-dicloro-3-metil-benzene, e  $R^D = H$ , il composto è noto come acido meclofenamico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2, dove Ph è il residuo 2,3-dimetilbenzene, e  $R^D = H$ , il composto è noto come acido mefenamico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è carbonio,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2, dove Ph è il residuo 2-metil-3-clorobenzene, e  $R^D = H$ , il composto è noto come acido tolfenamico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è azoto,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2, dove Ph è il residuo



trifluorometilbenzene, e  $R^D = H$ , il composto è noto come acido niflumico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (I), in cui M è azoto,  $R^C = PhNH-$  è in posizione 2, dove Ph è il residuo 2-metil-3-trifluorometilbenzene, e  $R^D = H$ , il composto è noto come flunixin;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (II), in cui  $e = 0$  e  $R^E$  è metile, il composto è noto come acido acetilsalicilsalicylico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (III), il composto è noto come Ketorolac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (IV), il composto è noto come etodolac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (V), il composto è noto come pirazolac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (VI), il composto è noto come tolmetina;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (VII), il composto è noto come bromfenac;



quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (VIII), il composto è noto come fenbufene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (IX), il composto è noto come mofezolac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (X), in cui  $R^{F1}$  e  $R^{F2}$  sono Cl e  $R^G$  è idrogeno, il composto è noto come diclofenac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (X), in cui  $R^{F2}$  è cloro,  $R^{F1}$  è fluoro e  $R^G$  è metile, il composto è noto come COX-189;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XI), il composto è noto come pemedolac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XII), il composto è noto come sulindac;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XIII), il composto è noto come indometacina;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XIV), il composto è noto come suprofen;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XV), il composto è noto come chetoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XVI), il composto è noto come tiaprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XVII), il composto è noto come fenoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XVIII), il composto è noto come indoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XIX), il composto è noto come carprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XX), il composto è noto come naprossene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXI), il composto è noto come loxoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXII), il composto è noto come ibuprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXIII), il composto è noto come pranoprefene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXIV), il composto è noto come bermoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXV), il composto è noto come CS-670;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXVI), il composto è noto come zaltoprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXVII), il composto è noto come flurbiprofene;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXVIII), in cui il legame dell'ossidrile in posizione 6 è  $\beta$ , il composto è noto come acido ursodeossicolico;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXVIII), in cui il legame dell'ossidrile in posizione 6 è  $\alpha$ , il composto è noto come acido chenodeossicolico;

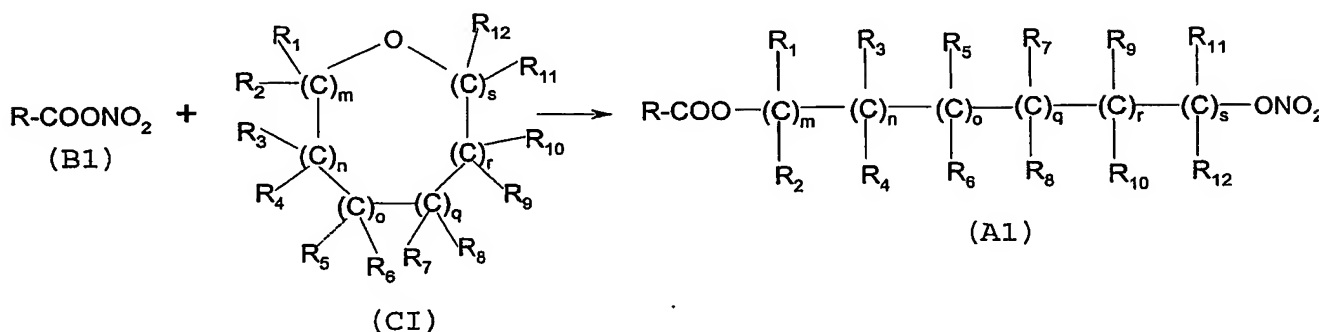


quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalle formule (XXIX) e (XXX), i composti appartengono alla classe delle nifedipine;

quando nella formula (A) il residuo R è come definito dalla formula (XXXI), il composto è noto come acido apovincaminico.

formula (XXXII), in cui R' è idrogeno, il composto è noto come acido ferulico.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione la sintesi di nitroossialchilderivati di formula (A1), riconducibili ai composti di formula (A) in cui  $p=0$ , ottenuti per reazione di un composto  $\text{RCOONO}_2$  con un etere ciclico di formula (CI) secondo lo schema 2 di seguito riportato:



Schema 2

in cui:

- R nelle formule (B1) e (A1) è il radicale di un composto farmacologicamente attivo precedentemente

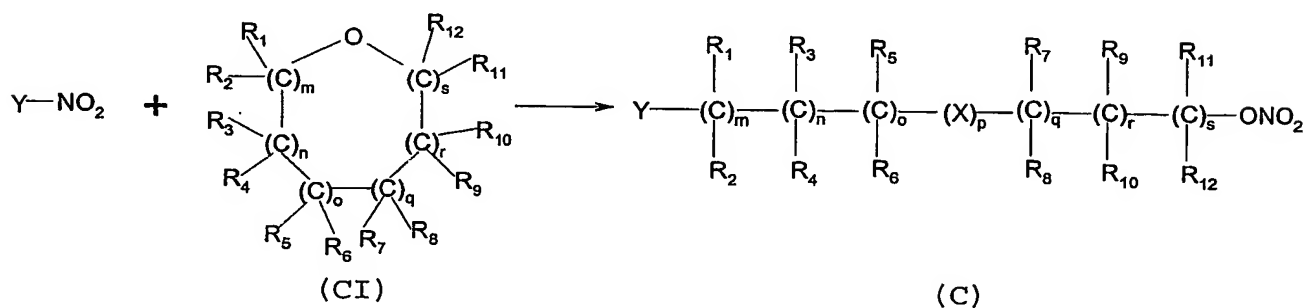
definito o il radicale dell'acido ferulico sostituito come già descritto;

- nelle formule (CI) e (A1):

m uguale a s = 1; n uguale a r = 1; o, q = indipendentemente 0 oppure 1;

R<sub>1</sub> uguale a R<sub>12</sub>, R<sub>2</sub> uguale a R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> uguale a R<sub>10</sub>, R<sub>4</sub> uguale a R<sub>9</sub>, R<sub>5</sub> uguale a R<sub>8</sub> ed R<sub>6</sub> uguale a R<sub>7</sub>, sono come definiti sopra, preferibilmente R<sub>1</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sono idrogeno.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione un metodo per la preparazione di composti di formula (C) in cui p = 0 a partire da eteri ciclici di formula (CI) e composti di formula Y-NO<sub>2</sub> secondo lo schema 3 qui riportato:



Schema 3

in cui Y è scelto tra:

-BF<sub>4</sub>, -SbF<sub>6</sub>, -FSO<sub>3</sub>-, R<sub>A</sub>SO<sub>3</sub>-, dove R<sub>A</sub> è alchile contenente da 1 a 6 atomi di carbonio eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno,

preferibilmente fluoro, ad esempio  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5\text{SO}_3^-$ ,  $\text{C}_3\text{F}_7\text{SO}_3^-$ ,  $\text{C}_4\text{F}_9^-$ , oppure  $\text{R}_A$  è arile, ad esempio  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4^-$ ,

- oppure  $\text{Y}$  è  $\text{R}_B\text{COO}^-$ , in cui  $\text{R}_B$  è alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, arile, di preferenza fenile o naftile eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno o nitro, eteroarile con 4-10 atomi di carbonio contenente uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno, zolfo o fosforo, ad esempio piridile o furile;

- oppure  $\text{Y}$  è un gruppo arilossi di formula  $\text{Ar}_A\text{O}^-$ , dove  $\text{Ar}_A$  è un arile preferibilmente sostituito con uno o più alogeni o gruppi nitro, o eteroarilossi come definito sopra,

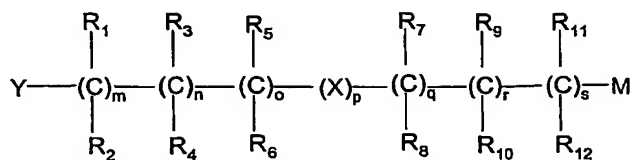
in cui nelle formule (CI) e (C):

$m$  uguale a  $s = 1$ ;  $n$  uguale a  $r = 1$ ;  $o$ ,  $q =$  indipendentemente 0 oppure 1;

$\text{R}_1$  uguale a  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_2$  uguale a  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_3$  uguale a  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_4$  uguale a  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_5$  uguale a  $\text{R}_8$  ed  $\text{R}_6$  uguale a  $\text{R}_7$ , sono come definiti sopra, preferibilmente  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  sono idrogeno.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione la preparazione di composti di formula (C) ottenuti per nitratura dei composti di formula (D),

di seguito riportata, con agenti nitranti scelti ad esempio tra  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , miscela solfonitrica, ecc.:

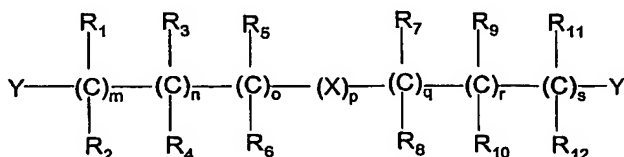


(D)

in cui M è OH, alogeno scelto tra cloro, bromo, iodio;

in cui Y, X, m, n, o, p, q, r, s e  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ , hanno i significati sopra definiti.

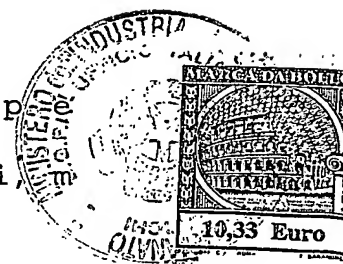
Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione la preparazione di composti di formula (C) per nitratura di un composto di formula (E), di seguito riportata, con agenti nitranti scelti ad esempio tra i nitrati di metalli alcalini, i nitrati di ammonio quaternari ecc.



(E)

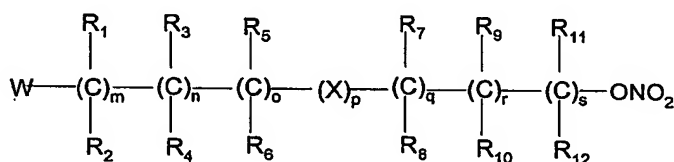
in cui:

Y ha il significato menzionato in precedenza, p uguale a 0 o 1, X ha i significati sopra riportati,



è uguale a s, n è uguale ad r, o è uguale a q, dove m, n, o, q, r e s hanno i valori riportati sopra, R<sub>1</sub> uguale a R<sub>12</sub>, R<sub>2</sub> uguale a R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> uguale a R<sub>10</sub>, R<sub>4</sub> uguale a R<sub>9</sub>, R<sub>5</sub> uguale a R<sub>8</sub> ed R<sub>6</sub> uguale a R<sub>7</sub>, sono come definiti sopra, preferibilmente R<sub>1</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sono idrogeno.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione la preparazione di composti di formula (C) per reazione di un composto di formula (F) con un reattivo scelto fra un alcanoilsolfonilcloruro, anidride trifluorometansolfonica, ecc.



(F)

in cui W è OH o alogeno .

In generale la reazione fra l'acido carbossilico RCOOH della formula (B) ed il nitroossiderivato della formula (C), secondo lo schema 1, viene condotta in un solvente organico. L'acido (B) viene preferibilmente fatto reagire sotto forma di sale inorganico o di un sale di ammonio.

Il rapporto molare fra (B) e (C) è compreso fra 2 e 0,5 ; preferibilmente fra 1,5 e 0,7. I sali



inorganici ed i sali di ammonio dell'acido carbossilico (B) possono essere preparati a parte o generati " *in situ*", ad esempio eseguendo la reazione fra (B) e (C) in presenza di una quantità stechiometrica, rispetto a (B), o di un eccesso di una ammina terziaria.

La reazione viene condotta in un solvente organico, generalmente un solvente aprotico dipolare quale acetone, tetraidrofurano, dimetilformammide, N-metilpirrolidone, solfolano, acetonitrile. Alternativamente, la reazione può essere condotta in un sistema bifasico, costituito da una soluzione acquosa di un sale di un metallo alcalino di (B) ed una soluzione organica contenente (C) in presenza di catalizzatore di trasferimento di fase, quali i sali di onio, ad esempio i sali di tetraalchilammonio ed i sali di tetraalchilfosfonio.

La reazione viene eseguita ad una temperatura compresa fra 0°C e 100°C, preferibilmente fra 15° e 80°C.

In generale la reazione fra l'etere ciclico (CI) e  $\text{RCOONO}_2$  (B1) (schema 2) viene condotta in un solvente organico. Il solvente è preferibilmente scelto fra quelli inerti verso (B1), quali idrocarburi alogenati, solfolano ecc. I composti di

formula  $\text{RCOONO}_2$  (B1), vengono preparati dai corrispondenti  $\text{RCOCl}$  per reazione tra con nitrati quali ad esempio nitrato d'argento, nitrato di zinco ecc. ad una temperatura compresa tra  $-20$  e  $0^\circ\text{C}$ , in un solvente alifatico alogenato, come ad esempio cloroformio, cloruro di metilene ecc. Alternativamente, essi possono essere ottenuti in modi diversi nello stesso ambiente di reazione, ossia in presenza di (C1); ad esempio  $\text{RCOONO}_2$  può essere generato da un sale di litio, sodio, potassio, magnesio, zinco o di ammonio di  $\text{RCOOH}$  ed una specie contenente il gruppo nitronio, come tetrafluoborato di nitronio ed altri sali di nitronio anche in presenza di (C1), nel qual caso si osserva formazione di (A1).

Il rapporto molare fra (CI) ed (B1) è compreso fra 50 e 0,5 ; preferibilmente fra 2,0 e 0,5. Nel caso in cui (CI) sia una sostanza liquida, commercialmente disponibile a basso prezzo, (CI) può essere impiegato in largo eccesso e costituire sia il reagente che il mezzo solvente di reazione. La reazione può essere convenientemente condotta in presenza di sali scelti fra tetrafluoborato di litio, tetrafluoborato di tetraalchilammonio, sali di

magnesio, e ad una temperatura compresa fra  $-20^{\circ}\text{C}$  ed  $80^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente fra  $-20^{\circ}$  e  $40^{\circ}\text{C}$ .

Il prodotto di reazione (A1) viene isolato dopo lavorazione della miscela di reazione e purificato facilmente con metodi convenzionali.

La reazione fra l'etere ciclico di formula (CI) ed  $\text{Y-NO}_2$ , rappresentata nello schema 3, a dare i composti di formula (C) in cui  $p = 0$ , viene eseguita, secondo la presente invenzione, in un solvente organico. Il solvente è preferibilmente scelto fra quelli inerti verso il nitrossiderivato, ad esempio idrocarburi alogenati, solfolano ecc.

Il rapporto molare fra (CI) ed  $\text{Y-NO}_2$  è compreso fra 50 e 0,5 ; preferibilmente fra 2,0 e 0,5. Nel caso in cui (CI) sia una sostanza liquida, commercialmente disponibile a basso prezzo, per esempio tetraidrofurano, tetraidropirano ecc., (CI) può essere impiegato in largo eccesso e può costituire sia il reagente che il mezzo di reazione. La reazione può essere convenientemente condotta in presenza di sali scelti fra tetrafluoborato di litio, tetrafluoborato di tetraalchilammonio, tetraalchilfosfonio ecc.



La reazione viene eseguita ad una temperatura compresa fra  $-20^{\circ}\text{C}$  ed  $80^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente fra  $-20^{\circ}$  e  $60^{\circ}\text{C}$ .

I nitrossiderivati di formula  $\text{Y-NO}_2$ , generalmente sali di nitronio, sono reperibili sul mercato, ad esempio il tetrafluoborato di nitronio, l'esafluoroantimoniato di nitronio e così via, oppure sono facilmente preparabili mediante procedure note, come ad esempio l'1-nitrocollidinio tetrafluoborato, o comunque generabili anche nello stesso ambiente di reazione. Ad esempio  $\text{Y-NO}_2$  può essere generato da un sale di litio, sodio, potassio, magnesio o di zinco di Y ed una specie contenente il gruppo nitronio, come tetrafluoborato di nitronio ed altri sali di nitronio anche in presenza di (CI); in tal caso si osserva la formazione di (C).

Se lo si desidera, il prodotto di reazione (C) può essere isolato oppure la sua soluzione può essere utilizzata tal quale nella reazione con il substrato (B) a dare (A) secondo lo schema 1.

La nitratura del composto (D) viene eseguita in un solvente organico, generalmente un solvente quale acetone, tetraidrofurano, dimetilformammide, N-metilpirrolidone, solfolano, acetonitrile, cloruro di metilene ecc. con agenti nitranti scelti tra nitrati

di metalli di transizione o, quando M è OH, con sistemi nitranti a base di acido nitrico quali ad esempio la miscela solfonitrica.

Il rapporto molare fra (D) e l'agente nitrante è compreso fra 2 e 0,5 ; preferibilmente fra 1,5 e 0,5.

La nitratura viene condotta ad una temperatura compresa fra 0°C e 100°C, preferibilmente fra 15° ed 80°C.

Il prodotto di reazione (C) può essere isolato o la sua soluzione può essere utilizzata tal quale nella reazione con il substrato (B) a dare (A).

La nitratura del composto (E) viene condotta in un solvente organico, generalmente un solvente quale acetone, tetraidrofurano, dimetilformammide, N-metilpirrolidone, solfolano, acetonitrile, cloruro di metilene etc. con nitrati nucleofili quali ad esempio nitrati alcalini, nitrati di sali di onio, come ad esempio tetraalchilammonio, tetraalchilfosfonio, trialchilammonio, ecc.

La nitratura viene condotta ad una temperatura compresa fra 0°C e 100°C, preferibilmente fra 15° ed 80°C.

Il rapporto molare fra (E) e l'agente nitrante è compreso fra 20 e 2 ; preferibilmente fra 8 e 1.

Il prodotto di reazione (C) può essere isolato o la sua soluzione può essere utilizzata tal quale nella reazione con il substrato (B) a dare (A).

La reazione per ottenere il composto (C) da (F) viene condotta in un solvente organico, generalmente scelto fra acetone, tetraidrofurano, dimetilformammide, N-metilpirrolidone, solfolano, acetonitrile, cloruro di metilene etc., con un reattivo scelto fra i sali di metalli di transizione di Y o nel caso in cui W sia OH, si fa reagire con i cloruri degli acidi quali metansolfonilcloruro, ecc., o con anidridi quali anidride trifluorometansolfonica.

La reazione viene condotta ad una temperatura compresa fra  $-20^{\circ}\text{C}$  e  $100^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente fra  $-20^{\circ}$  e  $60^{\circ}\text{C}$ .

Il rapporto molare fra (F) ed il reagente è compreso fra 2 e 0,5 ; preferibilmente fra 1,5 e 0,5.

Il prodotto di reazione (C) può essere isolato o la sua soluzione può essere utilizzata tal quale nella reazione con il substrato (B) a dare (A).

Gli esempi che seguono servono ad illustrare l'invenzione senza tuttavia limitarla.



## E S E M P I

Preparazione del 4-nitrossibutilbromuro in accordo  
con Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 1040

Sotto agitazione si gocciola acido nitrico al 90% (0,8 moli) in acido solforico mantenuto a 0°C (0,8 moli) e poi si agita la soluzione a 0°C per 80 minuti. Nella soluzione così ottenuta e mantenuta a 0°C si gocciola sotto agitazione 4-bromobutanolo (0,4 moli). Si continua ad agitare per 210 minuti alla stessa temperatura. Si versa quindi la miscela in una miscela di acqua e ghiaccio e si estrae due volte con dietiletere (1500 ml). Gli estratti eteri vengono riuniti e lavati con una soluzione acquosa satura di bicarbonato sodico. Si evapora il solvente sotto vuoto a dare un olio giallo (resa 84,8%).

Esempio 1 (dell'invenzione)Preparazione del 4-nitrossibutil-p-toluensolfonato

Si aggiunge in una porzione cloruro di tosilico (6,8 g ; 36 mmoli) ad una soluzione di 4-bromobutanolo (5,0 g ; 33 mmoli) in piridina (50 ml) mantenuta a 0°C sotto agitazione e sotto azoto fino a formazione di una soluzione. La soluzione viene mantenuta in agitazione per ulteriori 20 minuti e quindi conservata a -18°C per una notte. La miscela di reazione viene versata in una miscela di acqua e



ghiaccio (circa 400 ml) ed estratta con etere etilico (500 ml). La fase organica viene lavata con acido cloridrico 6N (500 ml) e seccata su solfato sodico. Per evaporazione del solvente sotto vuoto si ottiene un residuo oleoso (7 g). Si aggiunge nitrato d'argento (7,8 g ; 23 mmoli) ad una soluzione, ottenuta sciogliendo il residuo oleoso (7 g) in acetonitrile (50 ml), mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente. Dopo circa 15 minuti si osserva la formazione di un insolubile giallo. La miscela eterogenea viene mantenuta in agitazione per una notte. L'insolubile viene allontanato per filtrazione e la soluzione viene versata in acqua (200 ml) ed estratta con etere etilico (2x250ml). Gli estratti organici riuniti vengono seccati su solfato sodico. L'evaporazione del solvente sotto vuoto lascia un residuo oleoso (5 g).

La purificazione cromatografia del prodotto oleoso su gel di silice (100 g), utilizzando una miscela di esano/etere etilico 1/1 come eluente, fornisce il prodotto del titolo (3 g) come solido incolore avente punto di fusione di 38-40°C ed una purezza determinata mediante HPLC superiore al 98%.

FTIR (solido KBr, cm<sup>-1</sup>): 2966, 1626, 1355, 1281, 1177, 1097, 959, 876, 815, 663, 553.



300 MHz  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1,77 ( m, 4H ); 2,35 ( s, 3H ); 4,06 ( m, 2H ); 4,38 ( m, 2H ); 7,36 ( 2H ); 7,7 ( 2H ).

#### **Esempio 2A (confronto)**

##### Sintesi del 4-nitrossibutilestere dell'acido 3-(4-idrossi-3-metossifenil)-2-propenoico

Una miscela ottenuta versando in dimetilformammide (10 ml) acido ferulico (1,94 g; 10 mmoli), 4-nitrossibutylbromuro (1,98 g; 10 mmoli) e trietilammina (1,21 g; 12 mmoli), viene agitata per 3 giorni a 25°C. Dopo evaporazione della DMF si ottiene un olio (2,3 g) che secondo l'analisi NMR e HPLC è costituito principalmente da acido ferulico non reagito e dal suo 4-nitrossibutilestere. L'estere viene separato dall'acido mediante cromatografia flash con una resa del 65%.

#### **Esempio 2B (dell'invenzione)**

##### Sintesi del 4-nitrossibutilestere dell'acido 3-(4-idrossi-3-metossifenil)-2-propenoico

Ad una miscela costituita da DMF (200 ml), acido ferulico (3,36 g; 17,3 mmoli) e 4-nitrossibutyl-p-toluensolfonato (5 g; 17,3 mmoli) si aggiunge a temperatura ambiente e sotto agitazione trietilammina (2,6 ml; 19 mmoli). La miscela di reazione viene mantenuta a temperatura ambiente sotto agitazione

per 3 giorni. Si versa quindi in acqua e si estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione di bicarbonato sodico e quindi con acqua. Dopo essiccamento su solfato sodico, la successiva evaporazione del solvente fornisce un prodotto grezzo che viene purificato mediante cromatografia in colonna di gel di silice, a dare il composto del titolo con una resa del 75%.

#### Esempio 3A (confronto)

##### Sintesi del 4-(nitrossi)butil-5-t-butossicarbonil-ammino-2-idrossibenzoato

Si procede come descritto nell'Esempio di confronto 2A, sostituendo però l'acido ferulico con l'acido 5-t-butossicarbonilamminosalicilico. Si ottiene il composto del titolo con una resa del 50%.

#### Esempio 3B (dell'invenzione)

##### Sintesi del 4-(nitrossi)butil-5-t-butossicarbonil-ammino-2-idrossibenzoato

Ad una miscela costituita da DMF (200 ml), acido 5-t-butossicarbonilamminosalicilico (4,37 g; 17,3 mmoli) e 4-nitrossibutil-p-toluensolfonato (5 g; 17,3 mmoli) si aggiunge a temperatura ambiente e sotto agitazione trietilammina (2,6 ml; 19 mmoli). La miscela di reazione viene mantenuta a temperatura ambiente sotto agitazione per 3 giorni. Si versa

quindi in acqua e si estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione di bicarbonato sodico e quindi con acqua. Dopo essiccamento su solfato sodico, l'evaporazione del solvente fornisce un prodotto grezzo che per purificazione cromatografica su gel di silice fornisce il prodotto del titolo con una resa del 65%.

#### Esempio 4 (dell'invenzione)

##### Sintesi dell'estere 4-nitrossibutilico dell'acido 2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetico

Una miscela costituita dal sale di litio dell'acido 2-fluoro-alfa-metil-(1,1'-bifenil)-4-acetico (Flurbiprofene) (10 mmoli), tetrafluoroborato di nitronio (12 mmoli) e da tetraidrofurano anidro (30 ml) viene mantenuta sotto agitazione a -10°C per 2 ore e quindi riscaldata in un periodo di 4 ore a 40°C e mantenuta sotto agitazione ed in atmosfera inerte alla stessa temperatura per 12 ore. La miscela di reazione viene concentrata sotto vuoto, versata in acqua ed estratta con etere etilico. L'evaporazione del solvente sotto vuoto, seguita dalla cromatografia su gel di silice fornisce il prodotto del titolo con una resa del 40%.

#### Esempio 5 (dell'invenzione)

##### Sintesi del 4-nitrossibutil-p-toluensolfonato



Una miscela costituita dal sale di litio dell'acido p-toluensolfonico (10 mmoli), tetrafluoroborato di nitronio (12 mmoli) e da tetraidrofurano anidro (30 ml) viene mantenuta sotto agitazione a  $-10^{\circ}\text{C}$  in atmosfera inerte per 2 ore, quindi viene riscaldata a  $40^{\circ}\text{C}$  in un periodo di 4 ore e mantenuta sotto agitazione per 12 ore a questa temperatura. La miscela di reazione viene concentrata vuoto, versata in acqua ed estratta con etere etilico. L'evaporazione del solvente sotto vuoto, seguita dalla cromatografia su gel di silice, fornisce il prodotto del titolo con resa del 35%.

Esempio 6 (dell'invenzione)

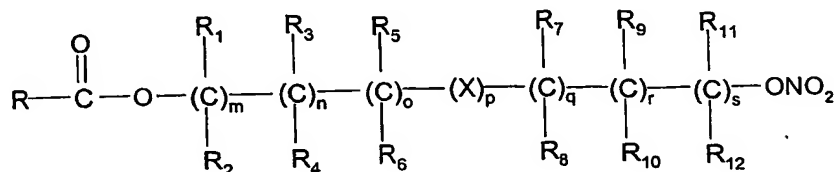
Sintesi dell'estere 4-nitrossibutilico dell'acido 2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetico

Una miscela costituita dal cloruro dell'acido 2-fluoro-alfa-metil-(1,1'-bifenil)-4-acetico (10 mmoli) e da nitrato d'argento (10 mmoli) e cloroformio (40 ml) viene mantenuta sotto agitazione a  $-20^{\circ}\text{C}$  in atmosfera inerte per 3 ore. Dalla miscela di reazione precipita un insolubile ( $\text{AgCl}$ ). Dopo allontanamento dell'insolubile per filtrazione, alla miscela, che in base all'analisi  $^1\text{H}$  NMR contiene 8,5 mmoli di 2-fluoro-alfa-metil(1,1'-bifenil)-4-acetilnitrato, si aggiunge tetraidrofurano (5 ml). La miscela di

reazione, mantenuta sotto agitazione in atmosfera inerte, viene riscaldata in un periodo di 4 ore a 35-40°C. La miscela di reazione viene concentrata sotto vuoto, versata in acqua ed estratta con etere etilico. L'evaporazione del solvente sotto vuoto seguita dalla cromatografia su gel di silice fornisce il prodotto del titolo con resa del 60%.

## RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per preparare nitrossialchilesteri di acidi carbossilici di formula generale (A)



in cui i diversi sostituenti  $\text{R}_1$ - $\text{R}_{12}$  sono uguali o diversi e sono indipendentemente idrogeno, alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6, di preferenza da 1 a 4 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con arile,

gli indici  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $q$ ,  $r$  ed  $s$  sono numeri interi compresi tra 0 e 6, e  $p$  è 0 oppure 1, e

$\text{X}$  è  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NR}_{13}$  oppure  $\text{PR}_{13}$ , dove  $\text{R}_{13}$  è idrogeno, alchile con 1-4 atomi di carbonio, oppure  $\text{X}$  è scelta tra

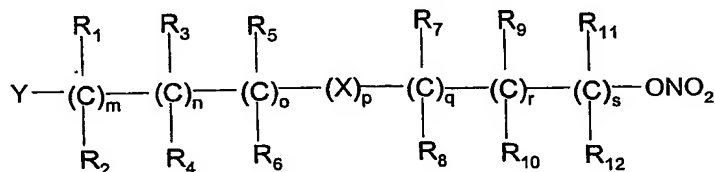
- cicloalchilene saturo o insaturo contenente da 3 a 6 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con uno o più gruppi alchilici lineari o ramificati con 1-3 atomi di carbonio, dove uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti con uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno o zolfo,
- arilene, eventualmente sostituito con uno o più alogeni, gruppi alchilici lineari o ramificati

contenenti da 1 a 4 atomi di carbonio, oppure un perfluoroalchile lineare o ramificato, di preferenza  $\text{CF}_3$ ,

- eteroarile scelto tra piridina, pirazina, pirrolo, tiofene e furano, e
  - R è il radicale di un composto farmacologicamente attivo scelto tra le formule (I)-(XXXI) rappresentate nella descrizione o il radicale dell'acido ferulico di formula (XXXII), libero; con  $\text{R}' = \text{H}$ , o sostituito con un gruppo  $\text{R}(\text{CO})-$ , in cui R ha una delle formule (I-XXXI) precedenti,
- caratterizzato dal fatto che si fa reagire un composto di formula (B)



In cui R ha il significato menzionato sopra con un composto di formula generale (C)



in cui i sostituenti e gli indici hanno il significato menzionato sopra e

Y è scelta tra

- $-\text{BF}_4$ ,  $-\text{SbF}_6$ ,  $\text{FSO}_3-$ ,  $\text{R}_A\text{SO}_3-$  in cui  $\text{R}_A$  è alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6 atomi



carbonio, eventualmente sostituito con uno più atomi di alogeno, di preferenza fluoro, preferibilmente  $R_A SO_3$  è scelto tra  $CF_3 SO_3^-$ ,  $C_2 F_5 SO_3^-$ ,  $C_3 F_7 SO_3^-$  e  $C_4 F_9 SO_3^-$ , oppure  $R_A$  è arile, ad esempio  $p-CH_3 C_6 H_4^-$ ,

-  $R_B COO^-$  dove  $R_B$  è alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, arile, di preferenza fenile o naftile, eventualmente sostituito con uno o più alogeni o gruppi  $NO_2$ , eteroarile con 4-10 atomi di carbonio e contenente uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno, zolfo o fosforo,

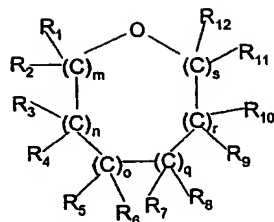
- arilossi, dove l'arile è di preferenza sostituito con uno o più alogeni o gruppi  $NO_2$ , o eteroarilossi come definito sopra.

2. Procedimento per preparare nitrossialchilesteri di acidi carbossilici di formula (A) come definiti nella rivendicazione 1, in cui  $p=0$ , caratterizzato dal fatto che si fa reagire un composto di formula



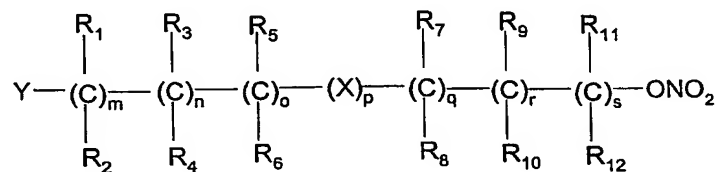
in cui  $R$  ha il significato menzionato nella rivendicazione 1, con un etere ciclico di formula (CI),





in cui  $m$ ,  $n$ ,  $r$  e  $s$  sono uguali a 1, o e  $q$  sono 0 oppure 1 e  $R_1$  uguale a  $R_{12}$ ,  $R_2$  uguale a  $R_{11}$ ,  $R_3$  uguale a  $R_{10}$ ,  $R_4$  uguale a  $R_9$ ,  $R_5$  uguale a  $R_8$  ed  $R_6$  uguale a  $R_7$ , sono come definiti sopra, preferibilmente  $R_1$ ,  $R_{12}$ ,  $R_2$ ,  $R_{11}$ ,  $R_3$ ,  $R_{10}$ ,  $R_4$ ,  $R_9$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sono idrogeno.

3. Procedimento per preparare nitrossialchilderivati di formula generale (C)



in cui i diversi sostituenti  $R_1$ - $R_{12}$  della catena idrocarbonica sono uguali o diversi e sono indipendentemente idrogeno, alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6, di preferenza da 1 a 4 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con arile,

gli indici  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $q$ ,  $r$  ed  $s$  sono numeri interi compresi tra 0 e 6, e  $p$  è 0 oppure 1, e

X è O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>13</sub> oppure PR<sub>13</sub>, dove R<sub>13</sub> è idrogeno, alchile con 1-4 atomi di carbonio, oppure X è scelta tra

- cicloalchilene saturo o insaturo contenente da 3 a 6 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con uno o più gruppi alchilici lineari o ramificati con 1-4 atomi di carbonio, dove uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti con uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno o zolfo,
- arilene, eventualmente sostituito con alogeni, uno o più gruppi alchilici lineari o ramificati con 1-4 atomi di carbonio oppure un perfluoroalchile lineare o ramificato, di preferenza CF<sub>3</sub>,
- eteroarile scelto dal gruppo comprendente piridina, pirazina, pirrolo, tiofene e furano;

Y è scelta tra

- -BF<sub>4</sub>, -SbF<sub>6</sub>, FSO<sub>3</sub>-, R<sub>A</sub>SO<sub>3</sub>- in cui R<sub>A</sub> è alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, di preferenza fluoro, preferibilmente R<sub>A</sub>SO<sub>3</sub> è scelto tra CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>-, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>- e C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>SO<sub>3</sub>-, oppure R<sub>A</sub> è arile, ad esempio p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-,
- R<sub>B</sub>COO<sup>-</sup> dove R<sub>B</sub> è alchile lineare o ramificato contenente da 1 a 6 atomi di carbonio, arile, di preferenza fenile o naftile, eventualmente sostituito

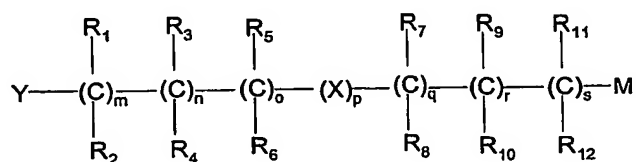
con uno o più alogeni o gruppi NO<sub>2</sub>, eteroarile con 4-10 atomi di carbonio e contenente uno o più eteroatomi uguali o diversi scelti tra azoto, ossigeno, zolfo o fosforo,

- arilossi, dove l'arile è di preferenza sostituito con uno o più alogeni o gruppi NO<sub>2</sub>, o eteroarilossi come definito sopra,

caratterizzato dal fatto che

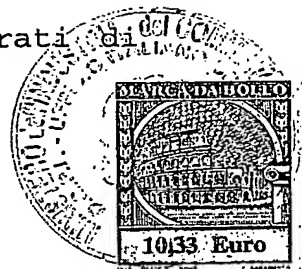
a) si fa reagire un composto di formula Y-NO<sub>2</sub>, in cui Y è come definita nella rivendicazione 3, con un etere ciclico di formula (CI) come definito nella rivendicazione 2, oppure

b) si sottopongono a nitrurazione con agenti nitranti scelti ad esempio tra AgNO<sub>3</sub>, Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, miscela solfonitrica, composti di formula (D)

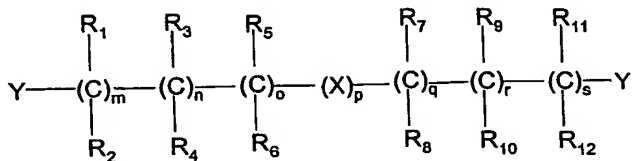


in cui M è OH, alogeno e gli altri sostituenti e gli indici hanno i significati menzionati per (C) nella rivendicazione 3, oppure

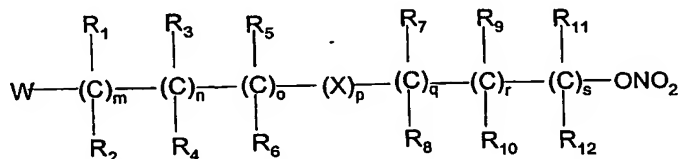
c) si fa reagire con agenti nitranti scelti ad esempio tra nitrati di metalli alcalini, nitrati



ammonio quaternari e simili, un composto di formula  
(E),



in cui X e Y, gli indici ed i sostituenti hanno il  
significato menzionato nella rivendicazione 3, oppure  
d) si fa reagire un composto di formula (F)



in cui W è OH o alogeno, e gli altri sostituenti e  
gli indici hanno il significato menzionato per (C)  
nella rivendicazione 3, con un reattivo scelto ad  
esempio tra un alcanoilsolfonilcloruro e anidride  
trifluorometansolfonica.

4. Impiego dei nitrossialchilderivati di formula  
generale (C) come intermedi per ottenere  
nitrossialchilesteri di acidi carbossilici di formula  
(A) secondo la rivendicazione 1.

Milano, 29 Agosto 2002



Nicox S.A.